

# Riesgos y precauciones de la utilización de ciclosporina A en enfermedades autoinmunes

C. Quereda

Servicio de Nefrología. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

El número de enfermedades en las que se ha utilizado la ciclosporina A (CsA) aumenta rápidamente y cada vez es más frecuente que otros especialistas requieran al nefrólogo para controlar la función renal de sus pacientes o nos pidan consejo ante distintas alternativas de manejo de la droga.

## 1. Utilización de ciclosporina A en enfermedades autoinmunes sin afectación renal

En la [tabla I](#) pueden observarse algunas de las enfermedades en cuyo tratamiento se ha descrito que la CsA es eficaz. La relación es intencionadamente incompleta y sólo incluye aquellas en las que su utilidad es comúnmente aceptada. Una descripción exhaustiva de todas las entidades en las que se ha referido en alguna ocasión el efecto beneficioso del fármaco doblaría fácilmente a la que aquí se muestra.

Estudios controlados han demostrado la eficacia de la CsA en las uveítis endógenas<sup>1-4</sup> y en la enfermedad de Behçet con afectación ocular<sup>4-6</sup>. En estos procesos, la respuesta terapéutica es rápida (1-2 semanas), aumentando la agudeza visual de una proporción significativa de enfermos tratados y disminuyendo la frecuencia y el número de las recidivas. La dosis inicial utilizada oscila entre 5 y 10 mg/kg/día, y parece que la dosis de mantenimiento suficiente para evitar las frecuentes recidivas es mayor que en otras enfermedades autoinmunes. La CsA se utiliza cada vez con mayor frecuencia en otras enfermedades oftalmológicas, como las oftalmopatías de la enfermedad de Graves<sup>7</sup>, síndrome de Sjögren<sup>8</sup> y otras queratoconjuntivitis de origen inmunológico<sup>9</sup>.

Las enfermedades dermatológicas, concretamente las formas severas de psoriasis constituyen uno de los grupos nosológicos en los que se ha consolidado el empleo de la droga<sup>10-23</sup>. La literatura es unánime en objetivar que la CsA produce una rápida disminución del Índice de extensión del área afectada y severidad de la psoriasis (índice PASI). El grado de remisión y la rapidez con que se produce dependen de la dosis utilizada<sup>10, 12-16</sup>. La dosificación inicial que ha

**Tabla I.** Utilización de la CsA en enfermedades autoinmunes

1. *Oftalmológicas:*
  - Uveítis.
  - Uveítis en la enfermedad de Behçet.
2. *Dermatológicas:*
  - Psoriasis.
  - Pioderma gangrenoso.
  - Alopecia areata.
  - Liquen plano.
  - Pénfigo.
  - Dermatitis atópica severa.
3. *Hematológicas:*
  - Anemia aplásica.
  - Púrpura trombocitopénica idiopática.
4. *Gastroenterológicas:*
  - Enfermedad de Crohn.
  - Colitis ulcerosa.
  - Hepatitis crónica activa.
5. *Neurológicas:*
  - Miastenia gravis.
  - Esclerosis múltiple.
6. *Reumatológicas:*
  - Artritis reumatoide.
7. *Endocrinológicas:*
  - Diabetes mellitus juvenil.
8. *Sistémicas:*
  - Lupus eritematoso diseminado.
  - Polimiositis/dermatomiositis.
  - Vasculitis sistémica.
  - Esclerodermia.

Correspondencia: Dr. C. Quereda.  
Servicio de Nefrología.  
Hospital Ramón y Cajal.  
Ctra. de Colmenar km 9,100.  
28034 Madrid.

sido referida con más frecuencia es la de 5 mg/kg/día, pero los enfermos pueden mantenerse libres de brotes con dosis cada vez más bajas (2,5-3 mg/kg/día). Por otra parte, está siendo ensayada la utilización tópica de la misma<sup>21</sup>. Probablemente el buen resultado observado en la psoriasis ha movido a los dermatólogos a utilizarla cada vez con mayor frecuencia en otras dermatosis, como el pioderma gangrenoso<sup>19, 20</sup>, liquen plano<sup>19, 21</sup>, pénfigo<sup>19, 22</sup>, formas severas de dermatitis atópica<sup>19, 23</sup>, etc., constituyéndose probablemente en la especialidad con mayor utilización de la droga fuera del campo de los trasplantes de órganos.

Las enfermedades reumáticas, y especialmente la artritis reumatoide, constituyen un campo clásico de utilización de la CsA, existiendo consenso en que su utilización disminuye el dolor y la rigidez articular, mejorando la situación funcional de los pacientes<sup>24-27</sup>. Sin embargo, su efecto depende claramente de la dosis, y con ésta se relacionan, a su vez, los frecuentes efectos secundarios. El principal factor limitante es la nefrotoxicidad, que parece tener una mayor relevancia clínica en estos casos, quizá por la utilización concomitante de otras drogas como salicilatos, antiinflamatorios no esteroideos, etc. Esto y la gran frecuencia de las recaídas ha llevado a algunos a considerar inviable la utilización de CsA en esta enfermedad<sup>25</sup>. Sin embargo, otros creen que la droga es de gran utilidad empleada a dosis bajas, especialmente en asociación con corticoides y en formas clínicas severas de difícil control<sup>26, 27</sup>.

La utilización de CsA en otros procesos, si bien de gran interés conceptual y utilidad en casos concretos<sup>28-33</sup>, tiene probablemente una menor importancia cuantitativa. En definitiva, aun con diferencias individuales, todos ellos presentan características comunes de respuesta a la droga:

1. Tanto el efecto clínico beneficioso como la toxicidad son claramente dependientes de la dosis utilizada.

2. El efecto desaparece al suspender la medicación y entonces lo habitual es la aparición de nuevos brotes.

La asociación de toxicidad con la fugacidad de su efecto beneficioso restringiría su empleo a momentos puntuales de la evolución de las enfermedades, situaciones de especial severidad o difícil control, toxicidad de otros fármacos que se desea interrumpir temporalmente o disminuir su dosificación, etc.

Sin embargo, hoy sabemos que muchos enfermos portadores de algunos de los procesos antes descritos pueden controlarse con dosis muy bajas de CsA (2-3 mg/kg/día) y que éstas son muy bien toleradas<sup>1, 4, 7, 12-17, 28, 33, 42</sup>. Por otra parte, empiezan a ensa-

yarse, en casos más severos, formas de terapia combinada (doble-triple terapia) que, al disminuir la dosis de cada uno de los fármacos, minimizan el efecto tóxico de cada uno de ellos<sup>4, 12</sup>. Por otra parte, parece que la prolongación del tiempo de tratamiento disminuye el riesgo de recidiva en algunos procesos<sup>12, 13, 40</sup>. Esto hace que se tienda a utilizar la droga cada vez más tiempo y en indicaciones menos exigentes, estrategia que puede ser adecuada si se demostrara que su empleo prolongado está exento de toxicidad crónica significativa o que ésta puede controlarse en determinadas condiciones y adoptando medidas de control. Adquiere, por tanto, una gran importancia clínica responder a las siguientes preguntas:

1. ¿Existe una dosis-umbral de CsA por debajo de la cual no exista nefrotoxicidad?
2. ¿Es ésta reversible al retirar la droga?
3. ¿La utilización prolongada en el tiempo de bajas dosis de CsA aumenta el riesgo de que se desarrolle una nefropatía crónica irreversible?
4. ¿Cuál es la mejor estrategia de control para evitarlo?

A continuación veremos que no existe una respuesta definitiva a ninguna de estas preguntas.

## 2. ¿Puede producir la CsA utilizada en dosis bajas una nefropatía crónica irreversible?

Está claro que la CsA, aun utilizada a dosis bajas, interfiere con distintos elementos de la función renal y que esto es detectable por procedimientos clínicos<sup>34-36, 39-42, 44-49</sup>. Puede comprobarse un aumento de la creatinina y la urea sanguínea, con descenso del filtrado glomerular y alteraciones en el manejo tubular de diversas sustancias (ácido úrico, magnesio, hidrógeno, etc.). El problema radica en saber, en el enfermo concreto, si estas alteraciones reflejan exclusivamente una alteración funcional, fundamentalmente de naturaleza hemodinámica (que será reversible al suspender la droga), o si reflejan anomalías estructurales que pueden evolucionar hacia la cronicidad.

Está claro que dosis de CsA iguales o superiores a 10 mg/kg/día pueden producir lesiones renales irreversibles<sup>33-37</sup> que a veces conducen a la insuficiencia renal terminal, a pesar de disminuir las dosis administradas o suspender la medicación. En este sentido, sabemos de enfermos trasplantados de corazón o médula ósea tratados con dosis medias-altas de CsA que han tenido que ser incluidos en programas de diálisis a causa de una nefropatía crónica progresiva inducida por la droga. Greenberg y cols.<sup>43</sup> refieren que el 3,8 % de sus enfermos con trasplante cardíaco llegaron a la insuficiencia renal terminal por esta causa en un plazo inferior a cinco años. La dosis ini-

cial fue de 10 mg/kg, observando un efecto bifásico con un descenso rápido en el primer año de trasplante y posterior estabilización, mejoría o lento deterioro. Por otra parte, Beaufils y cols.<sup>6</sup> describen la instauración de una microangiopatía trombótica en dos enfermos con uveítis autoinmune tratados con estas mismas dosis iniciales: la función renal no se recuperó al suspender la medicación. En el mismo sentido, Austin y cols.<sup>2,3</sup> han descrito lesiones progresivas de nefrotoxicidad en enfermos con uveítis autoinmune tratados inicialmente con dosis de CsA de 10 mg/kg. En algunos de estos pacientes, la repetición seriada del estudio biopsico mostró la progresión de las lesiones histológicas, en correspondencia con el descenso observado en el filtrado glomerular medido mediante aclaramiento de inulina.

También hay evidencia de la inducción de lesiones histológicas progresivas cuando la dosis inicialmente utilizada oscila entre 5 y 10 mg/kg<sup>17, 27, 38-40, 42</sup>, aunque no conozco referencias de enfermos tratados con estas dosis por enfermedades autoinmunes de los que se refiera que la nefropatía haya evolucionado a la insuficiencia renal terminal a causa de toxicidad inducida por CsA.

Pero el centro del problema consiste en conocer el potencial nefrotóxico de dosis iniciales iguales o inferiores a 5 mg/kg, ya que éstas, solas o en combinación con otros inmunosupresores, se han mostrado eficaces en el control de numerosas enfermedades autoinmunes. En un análisis del Registro Internacional de biopsias renales en enfermos tratados con CsA, Feutren y cols.<sup>33</sup> no encuentran signos de nefrotoxicidad histológica cuando la dosis utilizada fue igual o menor de 5 mg/kg. Por el contrario, la prevalencia fue del 14 % con dosis entre 5 y 7,4 mg/kg, del 26 % entre 7,5 y 9,9 mg/kg y del 40 % cuando la dosis de CsA superaba los 10 mg/kg. Por el contrario, otros autores<sup>15, 27, 38, 40, 42</sup>, en estudios seriados de biopsia renal, encuentran lesiones de nefrotoxicidad consistentes en áreas focales de fibrosis intersticial, atrofia tubular e hialinosis arteriolar. Sund y cols.<sup>27</sup>, en enfermos tratados con dosis inicial inferior a 5 mg/kg, observan un aumento del índice de cronicidad en la segunda biopsia (realizada como media en el 17 mes de tratamiento y comparada con la obtenida a nivel basal) en el 50 % de los casos y en el 71 % en la tercera biopsia (realizada como media el mes 36 post-CsA). Sin embargo, la diferencia entre la segunda y tercera biopsia no fue significativa, aunque un enfermo mostró lesiones progresivas a pesar de disminuir la dosis administrada.

La correlación clínico-patológica es mala<sup>27, 30, 33-38, 40</sup>. Algunos autores encuentran una correspondencia entre el aumento de Cr plasmática o el descenso del aclaramiento de creatinina y las lesiones encontra-

das en la biopsia renal<sup>15, 30, 33, 38</sup>, pero esto no es lo descrito por otros<sup>27, 42</sup>. En cualquier caso, la correlación entre estos parámetros es pobre y de poca utilidad clínica. El factor que parece relacionarse mejor con la severidad histológica es la existencia de episodios de nefrotoxicidad aguda<sup>15, 30, 33, 38, 40-42</sup> en el primer mes de iniciada la terapéutica, definidos por un incremento de creatinina sérica en relación a la basal no justificable por otras razones (entre el 30 y el 80 % de aumento según los autores), señalándose como factores de riesgo la edad<sup>30, 33</sup>, la existencia de hipertensión arterial<sup>40, 47</sup> y, sobre todo, la dosis utilizada al comienzo del tratamiento<sup>34-37, 40-42</sup>. La mayor parte de los trabajos no encuentran correlación con los niveles de CsA ni con la duración del tratamiento.

La interpretación de estos datos es incierta, dado el carácter de «lesiones mínimas» y el carácter focal de las lesiones observadas al utilizar dosis bajas de CsA, de las que, por tanto, es muy dudoso su significado y su carácter progresivo. Asimismo, el tiempo de observación es pequeño, dado que sólo recientemente se está empezando a prolongar el período terapéutico a este nivel de dosificación. Creo que, ante estos datos, la actitud correcta es mantener el máximo rigor en los tratamientos con CsA: limitar sus indicaciones a casos extremos, señalar claramente los riesgos de su utilización a otros especialistas y a los enfermos y mantener un estrecho control para detectar precozmente la toxicidad renal de la droga.

### 3. Estrategia para el control de la nefrotoxicidad mediada por CsA en enfermedades autoinmunes

Basados en el consenso internacional sobre la utilización de CsA<sup>12, 14, 17, 28-30, 33, 40-43, 47, 50</sup> en enfermedades autoinmunes y en nuestra propia experiencia<sup>44-46</sup>, recomendamos el esquema de control que aparece esquematizado en la [tabla II](#).

Hemos visto que, aun utilizada a dosis bajas, la CsA no está exenta de nefrotoxicidad, y, aunque parece improbable, no puede descartarse la posibilidad de que su empleo prolongado pueda producir una nefropatía crónica que evolucione hacia la insuficiencia renal. Por eso creemos que debe reservarse para los casos refractarios a otros tratamientos convencionales o para reducir la toxicidad originada por otros medicamentos (por ejemplo, corticoides). Dado que se ha descrito que la edad avanzada aumenta la susceptibilidad a la droga<sup>30, 33</sup>, su indicación debe sopesarse especialmente en los ancianos. Debe también evitarse en casos con nefropatía previa, a no ser que ésta constituya precisamente el motivo por el

**Tabla II.** Control del tratamiento con CsA en enfermos sin nefropatía previa**I. Antes de iniciar el tratamiento***Indicaciones:*

- Indicación estricta: sólo casos refractarios.
- Excluir casos con nefropatía previa, HTA no controlada, mala adhesión tratamiento.

*Información exhaustiva al paciente:*

- Riesgos de la droga.
- Consentimiento informado.
- Técnica de la toma.
- Precauciones a seguir: drogas, insolación, etc.
- Programa de revisiones.

*Exploración física:*

- Control de tensión arterial.

*Estudio de función renal:*

- Dos-tres medidas de filtrado glomerular con aclaramiento de creatinina.
- Si es posible, medida del filtrado glomerular con cromo-EDTA.
- Determinación basal de Na, K, Cl, CO<sub>2</sub> total, Mg, A. úrico, glucosa.
- Estudio de proteinuria, glucosuria y sedimento.

**II. Inicio tratamiento**

- Inicio con dosis conservadora. Psoriasis: 2,5 mg/kg. Ajustar hasta máximo 5 mg/kg.
- Uveítis: 5 mg/kg. Ajustar a la baja.
- Ajustar progresivamente a la mínima dosis eficaz.

**III. Controles**

- Semanalmente, el primer mes. Mensualmente, el primer semestre. Entonces cada 3 meses.
- Analítica de rutina: Cr, CCr, urea, A. úrico, Na, K, Cl, CO<sub>2</sub> t, Mg, proteinuria, sedimento.
- Otros no nefrológicos: transaminasas (mensual), lípidos (trimestral).
- Medida CCr con cimetidina cada 3 meses y FG con Cr-EDTA una vez al año (aconsejable).
- Niveles de CsA: no imprescindible.

**IV. Precauciones**

- Incremento Cr sobre basal > 30 %; disminuir dosis 30 %. Ajustar controles.
- Incremento Cr sérica sobre basal > 60 %. Suspensión temporal.
- Si dos episodios de nefrotoxicidad aguda, considerar suspensión.
- Si hipertensión arterial, tratar con antagonistas del calcio. Extremar controles.
- En caso de nefrotoxicidad aguda, comprobar medicación nefrotóxica concomitante.

que se la administra. Asimismo, es probable que la droga empeore el control tensional <sup>34-36, 46, 47</sup>, por lo que debe evitarse su utilización en casos de hipertensión mal controlada. Por otra parte, debemos explorar la calidad de la adhesión del enfermo a tratamientos previos, dada la exigencia que en este sentido tiene la CsA.

La principal dificultad para conseguir un adecuado control del tratamiento se centra en la mala correlación clínico-patológica que, como hemos visto, existe entre los parámetros funcionales de medida del filtrado glomerular y los de nefrotoxicidad histológica. Aunque el tratamiento con CsA produce, estadísticamente, una elevación de los niveles de creatinina y urea plasmática, disminución del aclaramiento de creatinina y modificación de numerosos parámetros de la función renal, estos cambios son, en la mayoría de las ocasiones, subclínicos y difícilmente valorables en el caso individual. En sujetos con función renal normal pueden producirse importantes elevaciones porcentuales de la creatinina sérica sobre los niveles basales, que, sin embargo, se incluyen dentro del rango estadístico de normalidad y del error extraensayo de la determinación. Por otra parte, la CsA produce un aumento de la secreción urinaria de creatinina, que, junto a lo anterior, explica que exista acuerdo en la literatura acerca de que las técnicas de medida del filtrado glomerular basadas en la creatinina no son un procedimiento adecuado para el seguimiento de la función renal de estos enfermos <sup>51-53</sup>. Por esto, muchos autores recomiendan que se utilicen otras técnicas (isotópicas, inulina, etc.) <sup>17, 33, 34, 36, 40-42, 51-53</sup>, realizándolas al menos a nivel basal y con posterioridad una vez al año, extrapolando los puntos intermedios obtenidos mediante determinaciones de creatinina. En un trabajo realizado por nuestro equipo en trasplantados renales hemos observado que el bloqueo con cimetidina de la secreción urinaria de creatinina aumenta notablemente la precisión de las medidas del filtrado glomerular mediante el aclaramiento de creatinina <sup>54</sup>. Hemos comprobado que lo mismo sucede en enfermos tratados con CsA por enfermedades autoinmunes (datos no publicados), en los que esta técnica muestra una excelente correlación con el filtrado glomerular medido mediante un procedimiento isotópico con Cr-EDTA. Con ambos procedimientos pueden demostrarse claras disminuciones del filtrado glomerular, en algunos enfermos, no detectadas mediante el aclaramiento de creatinina convencional. Esta técnica puede constituir un instrumento especialmente útil para el control de enfermos que parten de una función renal normal y que, por las circunstancias antedichas, experimentan solamente mínimas modificaciones en sus niveles de creatinina. En tanto se perfecciona el conocimiento del valor clínico de estos procedimientos, la mayoría de los autores <sup>3, 15, 27, 30, 33, 38, 40, 42</sup> recomiendan, como mejor instrumento para el control clínico de la toxicidad renal por ciclosporina, la valoración de los cambios experimentados por la creatinina plasmática en relación con los valores basales. Incrementos de creatinina sérica superiores al 30 % del nivel basal aconsejan dis-

minuir la dosis administrada y acortar los períodos de revisión. Por otra parte, un aumento superior al 60 % implicaría suspender temporalmente la medicación hasta que la función renal recupere los niveles basales<sup>17, 50</sup>.

Además del filtrado glomerular, debemos controlar otros parámetros. Los de mayor relevancia clínica son, a nuestro entender, la hiperuricemia e hipomagnesemia que no suelen constituir problemas clínicos significativos<sup>11-14, 16, 36, 44-46, 48</sup>, y, sobre todo, la hipertensión arterial<sup>46, 47, 49</sup>, que en nuestra experiencia se relaciona con la función renal en los casos que no eran hipertensos a nivel basal y para cuyo tratamiento se recomienda, por distintos autores, la utilización de antagonistas del calcio<sup>49</sup>.

El tratamiento con ciclosporina en enfermedades autoinmunes constituye, sin duda, una alternativa de gran interés. Sin embargo la nefrotoxicidad constituye una constante amenaza que obliga a extremar las precauciones en la indicación y control de la terapéutica con esta droga, así como a incrementar la investigación clínica y básica que intente resolver los numerosos problemas presentados.

## Bibliografía

- Towler HM, Lightman SL y Forrester JV: Low-dose cyclosporin therapy of ocular inflammation: preliminary report of a long-term follow-up study. *JAutoimmun* 5:259-564, 1992.
- Palestine AG, Austin HA, Balow JE, Antonovich TT, Sabnis SG, Preuss HG y Nussenblatt RB: Renal histopathologic alterations in patients treated with cyclosporine for uveitis. *N Eng J Med* 314:1293-1298, 1986.
- Austin HA, Palestine AG, Sabnis S, Balow JE, Preuss HG, Nussenblatt R y Antonovych TT: Evolution of Cyclosporin Nephrotoxicity in patients treated for autoimmune uveitis. *Am J Nephrol* 9:392-402, 1989.
- Towler HMA, Whiting PH y Forrester JV: Combination low dose cyclosporine and steroid therapy in chronic intraocular inflammation. *Eye* 4:514-520, 1990.
- Caspers-Velu LE, Decaux G y Libert J: Cyclosporine in Behçet's disease resistant to conventional therapy. *Ann Ophthalmol* 21:111-116, 1989.
- Beaufils H, De Groc F, Gubler MC, Wechsler B, Le Hoang P, Baumeloeou A, Chomette G y Jacob C: Hemolytic uremic syndrome in patients with Behçet disease treated with cyclosporine-A: report of two cases. *Clin Nephrol* 34:157-162, 1990.
- Prummel MF, Mourits MP, Berghout A, Krenning EP, Van del Haag R, Koornneef L y Wiersinga WM: Prednisone and Cyclosporine in the treatment of severe Graves ophthalmopathy. *New Eng JMed* 321:1353-1359, 1989.
- Drosos AA, Skopouli FN, Costopoulos JS, Papadimitriou CS y Moutsopoulos HM: Cyclosporine A therapy in patients with primary Sjögren's syndrome: a double-blind study. *Ann Rheum Dis* 45:732-735, 1986.
- Allen NB, Cox CC, Cobo M, Kisslo J, Jacobs MR, McCallum RM y Haynes BF: Use of immunosuppressive agents in the treatment of severe ocular and vascular manifestations of Cogan's syndrome. *Amer JMed* 88:296-301, 1990.
- Griffiths CE, Powles AV, Leonard JN, Fry L, Baker BS y Valdimarsson H: Clearance of psoriasis with low dose cyclosporine. *Br Med J* 293:731-732, 1986.
- Gupta AK, Rocher L, Schmaltz SP, Goldfarb M, Brown M, Ellis C y Voorhees J: Short-term changes in renal function, blood pressure and electrolyte levels in patients receiving cyclosporine for dermatologic disorders. *Arch Intern Med* 151:356-362, 1991.
- Ellis CN, Fradin MS, Messina JM, Brown MD, Siegel MT, Hartley H, Rocher L, Wheeler S, Hamilton TA, Parish TG, Ellis-Madu M, Duell E, Annesley TM, Cooper KD y Voorhees J: Cyclosporine for plaque-type psoriasis. *N Engl JMed* 324:277-284, 1991.
- Korstanje MJ y Van de Staak WJ: Long-term treatment of psoriasis with cyclosporin-A side-effects, minimal effective dose and cyclosporin blood levels. *Clin Exp Dermatol* 16(1):8-10, 1991.
- Christophers E, Mrowietz U, Henneicke HH, Farber L y Welzel D: Cyclosporine in psoriasis: a multicenter dose-finding study in severe plaque psoriasis. The German Multicenter Study. *JAm Acad Dermatol* 26(1):86-90, 1992.
- Fry L: Psoriasis: immunopathology and long-term treatment with cyclosporin. *JAutoimmun* 5:277-283, 1992.
- Soria C: *Psoriasis y Ciclosporina*. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá de Henares. 1991.
- Pei Y, Scholey JW, Katz A, Schachter R, Murphy GF y Catran D: Chronic Nephrotoxicity in Psoriatic Patients treated with low-dose cyclosporine. *Am JKidney Dis* 23:528-536, 1994.
- Margolis DJ, Guzzo C, Johnson J y Lazarus GS: Alterations in renal function in psoriasis patients treated with cyclosporine, 5 mg/kg/day. *JAm Acad Dermatol* 26(2):195-197, 1992.
- Ho VC, Lui H y Mc Lean DI: Cyclosporine in nonpsoriatic dermatoses. *JAm Acad Dermatol* 23:1248-1259, 1990.
- O'Donnell B y Powell FC: Cyclosporine Treatment of pyoderma gangrenosum. *JAm Acad Dermatol* 24:141-143, 1991.
- Eisen D, Ellis CN, Duell EA, Griffiths CEM y Voorhees J: Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a double-blind analysis. *New Eng JMed* 323:290-294, 1990.
- Boixeda JP, Soria C, Medina Sy Ledo A: Bullous pemphigoid and psoriasis: treatment with cyclosporine. *JAm Acad Dermatol* 24:152, 1991.
- Munro CS, Higgins EM, Marks JM, Daly BM, Friedman PS y Shuater A: Cyclosporine A in atopic dermatitis: therapeutic response is dissociated from effects on allergic reactions. *Brit J Dermatol* 124:43-48, 1991.
- Berg KJ, Oystein F, Bjerkhoel F, Amundsen E, Djoseoland O, Rugstad HE y Westre B: Side-effects of cyclosporine A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Kidney Int* 29:1180-1187, 1986.
- Dijkmans BA, Van Rijthoven AW, Goei The HS, Boers y Cats-A: Cyclosporine in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 22(1):30-36, 1992.
- Cohen DJ y Appel GB: Cyclosporine: nephrotoxic effects and guidelines for safe use in patients with rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 21(6 Suppl 3):43-8, 1992.
- Sund S, Forre O, Berg KJ, Kvien TK y Hovig T: Morphological and functional renal effects of long-term low-dose cyclosporine A treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 41:33-40, 1994.
- Tegzess AM, Doorenbos JM, Minderhoud JM y Donker AJM: Prospective serial renal function studies in patients with non-renal disease treated with Cyclosporine A. *Transplant Proc* 20:530-533, 1988.
- Meyrier A, Noël LH, Auriche P y Callard P: Long-Term tolerance of cyclosporine A treatment in adult idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int* 45:1446-1456, 1994.
- Assan R, Timsit J, Feutren G, Bougneres P, Czernichow P, Hannedouche T, Boitard C, Noel LH, Mihatsch MJ y Bach JF: The kidney in cyclosporine A treated diabetic patients: a long-term clinicopathological study. *Clin Nephrol* 41:41-49, 1994.
- Tindall RS, Phillips JT, Rollins JA, Wells L y Hall K: A clinical therapeutic trial of cyclosporine in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci* 21(681):539-551, 1993.

## C. QUEREDA

32. The Multiple Sclerosis Study Group: Efficacy and toxicity of cyclosporine in chronic progressive multiple sclerosis: a randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Ann Neurol* 27:591-605, 1990.
33. Feutren G y Mihatsch MJ Risk factors for cyclosporine-induced nephropathy in patients with autoimmune diseases. International Kidney Biopsy Registry of Cyclosporine in Autoimmune Diseases. *N Engl JMed* 18, 326(25):1654-1660, 1992.
34. Myers BD, Ross J, Newton L, Leutsher J y Penroth M: Cyclosporine-associated chronic nephropathy. *N Engl JMed* 311:699-705, 1984.
35. McNally PG y Feehally J Pathophysiology of Cyclosporine A nephrotoxicity: experimental and clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 7:791-804, 1992.
36. Myers BD: Cyclosporine Nephrotoxicity. *Kidney Int* 30:964-974, 1986.
37. Svenson K, Bohman SO y Hallgren R: Renal interstitial fibrosis and vascular changes. Occurrence in patients with autoimmune diseases treated with cyclosporine therapy. *Arch Intern Med* 146:2007-2010, 1986.
38. Zachariae H, Hansen HE, Kragballe K y Olsen S: Morphologic renal changes during cyclosporine treatment of psoriasis. Studies on pretreatment and posttreatment kidney biopsy specimens. *JAm Acad Dermatol* 26(3 Pt 2); P415-9, 1992.
39. Balletta M, Libetta C, Fuiano G, Delfino M, Brunetti B, Ungaro B y Conte G: Effects of a two-month treatment with low oral doses of cyclosporin on renal function. *Nephrol Dial Transplant* 6:324-329, 1991.
40. Powles AV, Cook T, Hulme B, Baker BS, Lewis HM, Thomas E, Valdmarrsson H y Fay L: Renal function and biopsy findings after 5 year's treatment with low-dose cyclosporine for psoriasis. *Br J Dermatol* 128(2):159-165, 1993.
41. Silverman AK, Emmett M y Menter A: Can maintenance cyclosporine be used in psoriasis without decreasing renal function? *Semin Dermatol* 11(4):302-312, 1992.
42. Powles AV, Carmichael D y Hulme B: Renal function after long-term low-dose cyclosporine for psoriasis. *Br J Dermatol* 122:665-669, 1990.
43. Greenberg A, Thomson ME, Griffith BJ, Hardesty N, Kormos N, El Shahawy MA, Janosky JE y Pushett JB: Cyclosporine nephrotoxicity in cardiac allograft patients. A seven year follow-up. *Transplantation* 50:589-593, 1990.
44. Quereda C, Soria C, Gallego N, Sabater J Bermejo M, Pascual J y Ortuño J Subclinical impairment of distal renal acidification induced by low-dose cyclosporine-A therapy. *Transplant Int* 5(Suppl 1):529-531, 1992.
45. Quereda C, Soria C, Gallego N, Sabater J Pascual J Orofino L y Ortuño J Urinary Acidification Response to Furosemide Administration in patients on Low-Dose Cyclosporine Therapy. *Am JNephrol* 13:107-114, 1993.
46. Quereda C, Soria C, Sabater J, Orte L, Fernández Lucas M, Gonzalo A y Ortuño J Low-dose Cyclosporine A in non-renal patients. *Transplant Proc* 26(5):2693-2694, 1994.
47. Bennet WM y Porter GA: Cyclosporine-associated hypertension. *Am JMed* 85:131-133, 1988.
48. Marcén R, Gallego N, Orofino L, Sabater J, Pascual J, Teruel J, Liaño F y Ortuño J Influence of Cyclosporin A on renal handling of urate. *Transplant Int* 5(Suppl 1):S81-S83, 1992.
49. Morales JM, Andrés A, Rodríguez Paternina E, Alcázar JM, Montoyo C y Rodicio J: Calcium antagonist therapy prevents chronic cyclosporine nephrotoxicity after renal transplantation: a prospective study. *Transplant Proc*, 24(1): 89-91, 1992.
50. A consensus report: Cyclosporine A therapy for Psoriasis. *Br J Dermatol* 122:1-3, 1990.
51. Tomlanovich S, Golbetz H, Penroth M, Stinson E y Myers BD: Limitations of creatinine in quantifying the severity of cyclosporine-induced chronic nephropathy. *Am JKidney Dis* 8:332-337, 1986.
52. Gilbert SC, Emmett M, Menter A, Silverman A y Klintmalm G: Cyclosporine therapy for psoriasis: serum creatinine measurements are an unreliable predictor of decreased renal function. *JAm Acad Dermatol* 21:470-474, 1989.
53. Feutren G y Mason J Serum creatinine or glomerular filtration rate for monitoring cyclosporine therapy. *Lancet* 338:1017, 1991.
54. Marcén R, Serrano P, Rivera M, Teruel L, Orofino L, Sabater J y Ortuño J: Oral cimetidine improves the accuracy of Creatinine Clearance in transplant patients on Cyclosporine. *Transplant Proc* 26(5):2688-2699, 1994.